



**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2003년 제 0088857 호
Application Number 10-2003-0088857

출 원 년 월 일 : 2003년 12월 09일
Date of Application DEC 09, 2003

출 원 인 : 주식회사 중외제약
Applicant(s) CHOONGWAE PHARM. CO.

2004 년 12 월 27 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】	
1.류명	특허출원서
2.리 구분	특허
3.신처	특허청장
4.출일자	2003.12.09
5.명의 명칭	페넴유도체를 제조할 수 있는 중간체 화합물 및 이를 제조하는 방법
6.명의 영문명칭	A new Intermediate Compound for preparation of Penem derivatives, and perparation process of the same
출원인	
1.명칭	주식회사 중외제약
2.출원인코드	1-1998-003526-8
리인	
1.성명	노재철
2.대리인코드	9-2002-000007-2
3.포괄위임등록번호	2003-026218-7
발명자	
1.성명의 국문표기	황태섭
2.성명의 영문표기	HWANG.Tea Seop
3.주민등록번호	620121-1046711
4.우편번호	442-737
5.주소	경기도 수원시 팔달구 영풍동 청명마을 동산아파트 313-303
6.국적	KR
발명자	
1.성명의 국문표기	배현섭
2.성명의 영문표기	BEA.Hyun Seob
3.주민등록번호	600711-1006023
4.우편번호	153-030
5.주소	서울특별시 금천구 시흥동 3-140
6.국적	KR
발명자	
1.성명의 국문표기	안찬용
2.성명의 영문표기	AHN,Chan Yong

【주민등록번호】	660516-1785330
【우편번호】	425-020
【주소】	경기도 안산시 고잔 2동 주공아파트 514-103
【국적】	KR
※명자	
【성명의 국문표기】	오창훈
【성명의 영문표기】	OH,Chang Hoon
【주민등록번호】	660523-1408313
【우편번호】	447-050
【주소】	경기도 오산시 부산동 779-1 운암주공아파트 318-1503
【국적】	KR
※지	특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 노재철 (인)
※수수료	
【기본출원료】	19 면 29,000 원
【가산출원료】	0 면 0 원
【우선권주장료】	0 건 0 원
【심사청구료】	0 항 0 원
【합계】	29,000 원
※부서류	1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

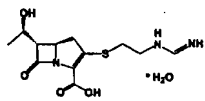
【약】

본 발명은 하기 화학식 II의 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 하기 화학식 I의 (+)-(5R,6S)-3-([2-(포름아미딜아미노)에틸]티오)-6-[(R)-1-히드록시에틸-7-옥소-1-아자비클로[3.2.0]헵-2-텐-7-카르복실산을 제조하는데 유용한 새로운 중간체인 하기 화학식 II 화합물 및 그의 조방법에 관한 것이다.

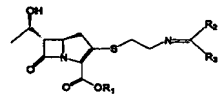
본 발명에서 제조되는 하기 화학식 II 화합물은 안정적이고 장기간 보관이 용이한 형태의 신규한 물질로서 이미페넴 중간체 및 기타 유용한 카바페넴 항생제 제조 시 중간체로 상용될 수 있다.

본 발명은 하기 화학식 II 화합물을 사용함으로써 높은 수율과 고순도의 이미페넴을 제조할 수 있다.

화학식 I >



화학식 II >



기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이며, R₂ 또는 R₃는 각각 또는 함께 C₁₋₆로 구성
알킬기 또는 아릴기이다.

표도]
도 1

언어]
에나마이신, 이미페넴,

【명세서】

발명의 명칭]

페넴유도체를 제조할 수 있는 중간체 화합물 및 이를 제조하는 방법[A new
intermediate Compound for preparation of Penem derivatives, and preparation
process of the same]

2면의 간단한 설명]

도 1은 본 발명의 실시예 1에서 제조된 중간체 화합물의 NMR Chart이다.

발명의 상세한 설명]

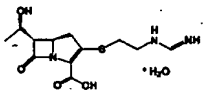
발명의 목적]

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

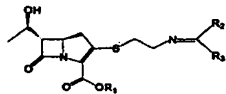
본 발명은 하기 화학식 II의 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물 및 그의 제조방
법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 하기 화학식 I의 (+)-(5R,6S)-3-[(2-(포름아미
일아미노)에틸)티오]-6-[(R)-1-히드록시에틸-7-옥소-1-아자비클로[3.2.0]-헵-2-텐
-카르복실산(이하 "이미페넴"이라 한다)을 제조하는데 유용한 새로운 중간체인 하
기 화학식 II 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

1기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이며, R₂ 또는 R₃는 각각 또는 함께 C₁₋₆로 구성
알킬기 또는 아릴기이다.

화학식 I >



화학식 II>



하기 화학식 I 의 이미페넴은 베타-락탐계 항생제에 속하는 카바페넴계 항생제이다.

이러한 카바페넴계 항생제는 1976년 미국의 머크 (Merck Co.)사에 의해 자연계에 존재하는 스트렙토마이시스 카틀레아 (streptomyces cattley)에서 티에나마이신 (tienamycin)이 최초로 분리되면서 알려지게 되었으나, 티에나마이신은 그 우수한 효에도 불구하고 화학적으로 매우 불안정하여 의약품으로 개발되지 못하였고, 이러한 화학적인 불안정성의 단점을 보완하면서 약효를 그대로 지닌 새로운 유도체 즉, 티에나마이신의 아민기를 N-포름이미도일기로 변형시켜서 안정성이 확보된 새로운 유도체인 이미페넴이라는 새로운 개념의 항생제가 머크사에 의해 개발되어 현재까지 치료제로 널리 사용되고 있다.

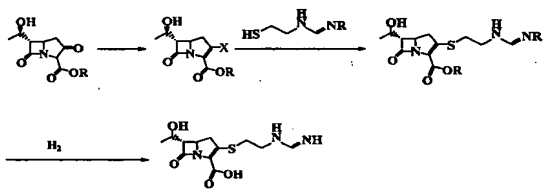
카바페넴계 항생제인 이미페넴은 카바페넴 고리를 가진 새로운 형태의 베타-

탐 항생제로는 최초로 사용된 것으로서, 베타-락타마제의 존재 하에서도 높은 안정
를 지니고 있으며, 그램-양성균과 그램-음성균 모두에 강력한 항생효과를 보이는
범위한 항생제로 기존의 세파계 항생제와는 달리 오로지 화학적 전합성에 의하여
성되고 있다.

이미페넴의 공업적 합성법은 1981년에 최초로 보고되었으며, 1988년 이후 더욱 향상
합성법이 보고 되었다.

미국 특허 제 4,292,436호에는 하기 반응식 1 에 도시한 바와 같이 이중고리 케토에
테르를 활성화시키고, 여기에 아민기를 보호한 N-포름이미도일 2-아미노에탄티올
합물을 반응시킨 후 프리티늄옥사이드를 촉매로 사용하여 수소화 반응을 거쳐 2-카
복실기와 아민의 보호기를 제거하는 동안 중간체들을 분리하지 않는 in-situ 반응
로 이미페넴 일수화물을 합성하는 방법이 개시되어 있다.

반응식 1>

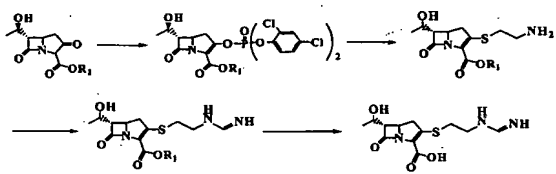


상기 식에서, R 은 수소 또는 보호기이며 X는 이탈기이다.

1런데 상기 미국 특허 제 4,292,436호에 기재된 이미페넴 일수화물을 합성하는 방법은 이중고리 케토에스테르로부터 35%의 낮은 수율로 이미페넴이 제조될 뿐만 아니라, 보호기가 있는 N-포름이미도일-2-아미노에탄티올 화합물을 제조하는데 4단계의 정이 추가로 소요되며, 또한 N-포름이미도일 2-아미노에탄티올 화합물 도입 반응 세척 시 과량의 물 (출발물질에 대해 660배)과 용매로 추출해야 하는 비경제적인 점이 있다.

한, 미국특허 제 4,894,450호에는 하기 반응식 2에서와 같이 이중고리 케토에스테르로부터 이미페넴의 제조까지 4단계 합성공정을 분리 경제 없이 연속적으로 진행하는 제조방법이 개시되어 있다.

반응식 2>



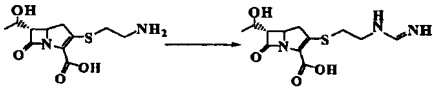
하기 식에서, R₁은 파라니트로벤질기 이다.

•

3기의 공정은 4단계로 이루어져 있으나 .반응식 1과 같이 각각의 합성공정이 분리
제과정을 거치지 않는 in-situ 반응으로 진행되기 때문에 다량의 불순물이 혼재되
있어서, 반응 후 처리 및 분리 정제 과정이 매우 어렵다. 또한 상기 반응식 2에서
1용용매로 사용되는 N-에틸피롤리디논은 고가의 유기용매로서 극성이 높기 때문에
응축결 후 수용액층으로부터 용매제거가 어려워 산업화에 많은 제약을 주는 문제점
있다.

1국특허 제 4,373,772호에는 하기 반응식 3에서와 같이 스트렙토마이시스 카를레아
부터 분리된 티에나마이신을 출발물질로 하여 이미페넴 일수화물을 제조하는 반합
법이 소개되어 있다.

반응식 3>



1런데, 상기 반응식 3은 화학적으로 불안정한 티에나마이신에서 이미페넴을 제조하
방법으로서, 미생물로부터 소량 분리되는 티에나마이신을 출발물질로 사용하기 때
에 경제성이 없고, 과량의 물(출발물질에 대해 214배)을 반응용매로 사용하므로 분
및 정제에 어려움이 있다.

•

한 최근 인도의 란박시 (Ranbaxy) 사는 WO 02/36594를 출원하였는데, 상기 합성방법 미국의 머크사의 제법과 유사하며, 단지 반응용매로 테트라히드라푸란과 고가의 3-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-(2H)-피리미디논의 혼합용매를 사용하는 것으로서, 소 반응에서 사용된 촉매에 대한 언급이 없고, 흡착 크로마토그래피를 사용하여 추출질인 이중고리 케토에스테르로부터 결정형 이미페넴을 23%의 낮은 수율로 합성한다.

이상 살펴 본 바와 같이 종래의 이미페넴을 합성하는 방법들은 중간체들이 분리 정제가 되지 않거나 혹은 불안정하고, 반응 중간에 분리 또는 정제과정을 거치지 않는 속 반응 (in situ 반응)으로 제조하기 때문에 다량의 불순물 혼입이 불가피하고 수율이 떨어지는 문제점이 있다.

이에 본 발명자들은 상기에 언급한 이미페넴의 선행 기술들의 문제점을 해결하고, 다 효율적으로 산업화에 적용할 수 있는 방법들을 수년간에 걸쳐 연구에 집중한 결과 새로운 형태의 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물을 합성하여 상기 물질을 중체로 사용함으로써 고순도의 이미페넴을 높은 수율로 제조할 수 있게 되어 본 발명 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

따라서 본 발명은 하기 화학식 I의 이미페넴 일수화물을 제조하는데 유용한 새로운
간체인 하기 화학식 II의 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물 및 그의 제조방법
제공하는데 그 목적이 있다.

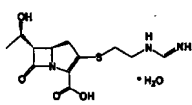
한 본 발명은 높은 수율과 고순도의 이미페넴을 제조하는 방법을 제공하는 데 그
적이 있다.

발명의 구성 및 작용]

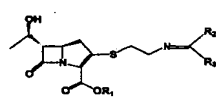
본 발명은 이미페넴 일수화물을 제조하는데 유용한 새로운 중간체인 하기 화학식 II
이중으로 보호된 티에나마이신 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

한 본 발명은 화학식 I의 이미페넴 일수화물을 높은 수율과 고순도로 제조하는 방
에 관한 것이다.

화학식 I >



화학식 II >



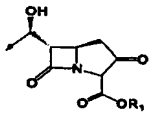
1하 본 발명을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

ㄱ 발명은 하기 화학식 IV의 엔놀 포스페이트 유도체가 적절한 케톤류와의 반응에
해 상기 화학식 I의 이미페넴 일수화물로 전환될 수 있는데 유용한 새로운 중간체
상기 화학식 II의 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물을 제조하는 것이다.

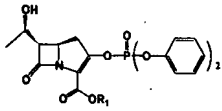
ㄴ 발명은 종래 이미페넴을 제조하는데 사용된 티에나마이신 유도체의 카르복시기
아민기에 서로 다른 보호기를 효과적 도입하여 안정적이고 장기간 보관이 용이한
정형의 새로운 형태의 상기 화학식 II으로 표시되는 카바페넴 중간체인 이중으로
호된 티에나마이신 화합물을 제조하는 것이다.

ㄷ, 본 발명은 하기 화학식 III의 이중고리 케토에스테르를 염기 존재 하에서 디클로
포스페이트와 축합 반응하여 하기 화학식 IV의 엔올포스페이트 화합물을 제조하고,
용 가능한 용매로 테트라하이드로퓨란, 디이소프로필에테르, 디옥산 등의 에테르류
나 아세트니트릴 같은 극성용매 내에서, 제조된 하기 화학식 IV의 엔놀 포스페이트
도체를 염기 존재 하에서 2-아미노에탄티올의 염산염을 커플링시켜서 제조되는 티
나마이신 유도체를 염기의 존재 하에서 아세톤이나, 메틸에틸케톤, 혹은 디페닐케
등의 일반적인 케톤류의 시료를 가하여 상기 화학식 II의 이중으로 보호된 티에나
이신 화합물을 제조, 분리 및 결정화하는 것이다.

화학식 III>



화학식 IV>



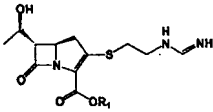
상기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이며, R₂ 혹은 R₃는 각각 또는 함께 C₁₋₆로 구성 알킬기 또는 아릴기이다.

본 발명은 지금까지 알려진 기존의 합성 방법들과 달리 티에나마이신의 카르복시기 아민기에 서로 다른 보호기를 효과적 도입하여 새로운 형태의 상기 화학식 II으로 시되는 카바페넴 중간체인 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물을 제조할 수 있으며, 본 발명에서 제조되는 상기 화학식 II 화합물은 안정적이고 장기간 보관이 용이 결정형의 신규한 물질로서 이미페넴 중간체 및 기타 유용한 카바페넴 항생제 제조 I에 중간체로 상용될 수 있다.

한 본 발명은 새로운 형태의 중간체인 이중으로 보호된 티에나마이신 화합물을 이용해 상기 화학식 I의 이미페넴 일수화물을 효과적으로 제조한다.

본 발명은 상기에서 제조된 화학식 II의 화합물에 아이소프로필이미데이트나 벤질이미데이트 염기의 존재 하에서 반응시켜 하기 화학식 V의 카르복실기가 보호된 이미페넴을 제조하고, 이미페넴의 보호기를 금속 촉매 하에서 수소화 반응시켜 제거한 후 적절한 반응 후 처리과정을 거쳐 얻어진 수용액을 역상 컬럼 크로마토그래피법으로 분리한 후 적당한 알코올류나 케톤류의 존재 하에서 결정화하여 상기 화학식 I 이미페넴 일수화물을 제조한다.

화학식 V>



¶기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이다.

이하 본 발명을 하기한 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명하기로 하나, 이는 본 명의 이해를 돕기 위하여 제시된 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들 시예로 한정되는 것은 아니다.

실시예 1> 이미페넴을 제조하기 위한 중간체 (5R,6S)-p-니트로벤질-3-[2-[(이소프릴리덴)이미노]에틸]티오]-6-[(1R)-1-히드록시에틸]-1-아자비시클로[3.2.0]헵트-2-온-2-카르복실레이트의 제조

이소프로필 100ml과 테트라하이드로퓨란 100ml의 혼합용액에 화학식 III의 (R,6S) p-니트로벤질-6-[(1R)-1-히드록시에틸]-1-아자비스클로[3.2.0]헵트-2,7-디온-2-카르복실레이트 20.0g을 용해하고 반응온도를 -10℃로 냉각시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민 11.1g과 디페닐클로로포스페이트18.5g를 순차적으로 가하고, 반응온도 -5에서 -10℃를 유지하면서 1.5시간 동안 교반하여 화학식 IV의 (5R,6S) p-니트로벤질-3-(디페닐포스포노)-6-[(1R)-1-히드록시에틸]-1-아자비스클로[3.2.0]헵트-2-엔-2-카르복실레이트를 제조하였으며, 화학식 IV의 에놀포스페이트를 분리 과정없이 -60℃로 냉각시킨 후 2-아미노에탄티올 염산염 7.8g과 디이소프로필아민 11.1g을 용용액에 순차적으로 가하고, 30분간 교반한 후 아세톤을 얻기 존재 하에서 부가하 교반한 후 분리 결정화하여 결정화된 침전물을 여과하고, 아세톤으로 세척한 다음 3온에서 감압 건조하여 이소프로필리덴 이민 형태의 새로운 형태의 중간체인 화학식 II의 화합물인 (R,6S) p-니트로벤질-3-[[2-[(이소프로필리덴)이미노]에틸]티오]-6-[(1R)-1-히드록시틸]-1-아자비스클로[3.2.0]헵트-2-엔-7-온-2-카르복실레이트 20.5g (80.0%)을 수득하였다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, ppm) : 1.13 (d, 3H) , 1.76 (s, 3H) , 1.89 (s, 3H) , 3.07-3.14 (m, 2H) , 2.8-3.32, (m, 2H) , 3.37-3.40 (m, 2H) , 3.94 (s, 1H) , 4.12 (s, 1H) , 5.09 (s, 1H) , 2.5 (d, 1H) , 5.40 (d, 1H) , 7.68, (d, 2H) , 8.20 (d, 2H)

ss : 447.51

녹점 : 148-151℃ (decomposition)

실시예 2> 이미페넴 일수화물의 제조

하기 실시예 1에서 얻어진 새로운 형태의 중간체인 화학식 II의 화합물 20.0g를 증류와 테트라히드라퓨란의 혼합용매에 넣고 온도를 5℃이하로 냉각시켜서 N-메틸몰포 18ml와 벤질포름이미데이트 염산염 30.8g을 가하고 5℃이하에서 1시간 30분간 교하여 화학식 V의 화합물인 R,6S) p-니트로벤질-3-[(2-[(포름이미도일아미노)에틸]티오]-6-[(1R)-1-히드록시에]-1-아자비시클로[3.2.0]헵트-2-엔-7-온-2-카르복실레이트를 제조하였다. 이를 분과정없이 상기 화학식 V의 카르복실기가 보호된 N-포름이미도일 티에나마이신의 반응액에 노말-부틸알콜 13ml와 팔라디움 촉매를 가하고 실온에서 보호기를 제거하는 반응을 진행하였다. 이때 수소압력은 70psi를 유지하면서 2시간 동안 반응한 다음 촉매를 여과하여 제거한다. 여과된 반응용액을 에틸아세테이트 적당량으로 수회 세하고 감압 하에서 잔존하는 유기용매를 제거한 다음 수용액을 역상 컬럼 크로마토그래피법으로 정제한 후, 정제된 용액을 역상 삼투압법으로 농축하고 에테르를 가하 1시간동안 교반하면 결정화 하였다. 결정화된 이미페넴 일수화물을 여과하고 감압 건조하여 목적하는 화학식 I의 이미페넴 일수화물 8.6g (59.9%)을 수득하였다.

발명의 효과

이상에서 설명한 바와 같이 본 발명은 지금까지 알려진 기존의 합성 방법들과 달리 티에나마이신의 카르복시기 및 아민기에 서로 다른 보호기를 효과적 도입하여 새로운

태의 상기 화학식 II으로 표시되는 카바페넴 중간체인 이중으로 보호된 티에나마이
 “화합물을 제조하여 상기 화학식 I의 이미페넴 일수화물을 제조하는 방법을 제공
 으로써, 지금까지 중간체의 분리 또는 정제과정을 거치지 않아서 수율이 낮고 다량
 불순물이 혼입된 상기 화학식 I의 이미페넴 일수화물을 제조하였던 문제점을 해
 하고, 고품질의 신규한 화학식 II의 중간체 화합물로부터 이미페넴 일수화물을 간
 하게 제조할 수 있을 뿐만 아니라 상기 화학식 I의 이미페넴 일수화물의 수율과
 질이 개선된 결과를 얻을 수 있다.

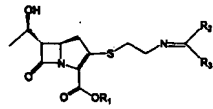
본 발명은 사용되는 반응용매로 일반적인 유기용매나 물을 사용 함으로서 반응
 결 후 용매제거가 용이하며, 선행기술에 비하여 온화한 반응조건으로 생산적용에도
 무리가 없는 장점을 가지고 있다.

특허청구범위]

요구항 1]

하기 화학식 II의 화합물 및 그 유도체.

<화학식 II>



하기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이며, R₂ 혹은 R₃는 각각 또는 함께 C₁₋₆로 구성
알킬기 또는 아릴기이다.

요구항 2]

II 1 항에 있어서, (5R,6S)

니트로벤질-3-[(2-[(이소프로필리덴)아미노]에틸]티오]-6-[(1R)-1-히드록시에틸]-1

자비시클로[3.2.0]헵트-2-엔-7-온-2-카르복실레이트인 화합물

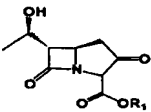
요구항 3]

하기 화학식 III 화합물을 염기 존재 하에서 디클로로포스페이트와 축합 반응하여 하
화학식 IV의 화합물을 제조하고, 같은 반응 용기 내에서 하기 화학식 IV 화합물을
하기 존재 하에서 2-아미노에탄티올의 염산염을 커플링시킨 후 아세톤, 메틸에틸케

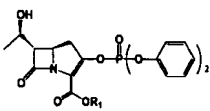
, 또는 디페닐케톤 중에서 선택되는 케톤류와 반응시켜 상기 제1항에 기재된 화학

II의 화합물을 제조하는 방법

<화학식 III>



<화학식 IV>

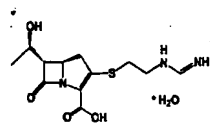


기식에서 R1은 파라니트로벤질기이다.

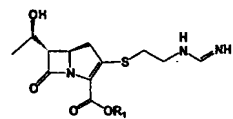
요구항 4]

3기 제1항에 기재된 화학식 II의 화합물을 염기의 존재 하에서 아이소프로필이미데
트 또는 벤질이미데이트와 반응시켜 하기 화학식 V의 카르복실기가 보호된 이미페
을 제조하고, 하기 화학식 V의 화합물을 금속 촉매 하에서 수소화 반응시킨 후 분
하여 알코올류나 케톤류의 존재 하에서 결정화하여 하기 화학식 I의 이미페넴 일
화물을 제조하는 방법

화학식 I >



화학식 V >



상기식에서 R₁은 파라니트로벤질기이다.

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/003224

International filing date: 09 December 2004 (09.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0088857
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 02 February 2005 (02.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse